

UNIVERSITE PARIS - VAL DE MARNE

FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 1972

THESE

pour

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

Par Jean-Pierre BAYARD

né le 10 juin 1939 à CAMBRAI - Nord

Présentée et soutenue publiquement le

L'HEMOLYSE CHRONIQUE DES PROTHESES

VALVULAIRES INTRA - CARDIAQUES

Président : M. J. L. BEAUMONT : Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1971

THESE

1971

LE DOCTEUR EN MEDECINE

(Diplôme)



Par Jean-Pierre A. Y. A. A.

et le 10 juin 1971 à CAEN (Normandie)

Président et membres du jury :

PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES PRODIGES

VALVULAIRES INTRA-CARDIAQUES

Président : M. J. A. B. A. U. M. O. N. T. : Professeur

A mes parents

A ma femme

A mes enfants

En témoignage de mon
indéfectible affection.

A Monsieur le Professeur J. L. Beaumont

dont nous sommes fier d'avoir été l'élève et qui nous a
fait le grand honneur de bien vouloir présider cette thèse

qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance

A mon maître Monsieur le Professeur agrégé P. Vernant

qui nous a inspiré et guidé dans ce travail exécuté
dans son service et chez qui nous avons découvert
et aimé la Cardiologie.

qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé J. Acâr

qui a bien voulu associer sa profonde expérience
à nos travaux.

qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547102_0039

A mes maîtres,

Monsieur le Docteur VIGNALOU

Monsieur le Professeur BROUET

Monsieur le Professeur CHRETIEN

Monsieur le Professeur agrégé VERNANT

Monsieur le Professeur BEAUMONT

Monsieur le Professeur MATHÉY

Monsieur le Professeur GALEY

Monsieur le Docteur NOUAILLE

qu'ils trouvent ici ma reconnaissance pour
l'enseignement qu'ils m'ont prodigué
pendant mon internat.

A mes aînés, médecins, biologistes, chirurgiens, qui ont exploré et soigné les malades étudiés dans cette thèse et m'ont toujours aidé de leurs conseils amicaux.

Monsieur le Professeur agrégé J. Cl. CACHIN

Monsieur le Professeur agrégé P. CORNU

Monsieur le Docteur S. GAUDEAU

Monsieur le Professeur agrégé E. HAZAN

Monsieur le Professeur agrégé J. Y. NEVEUX

Monsieur le Professeur agrégé Cl. SULTAN

qu'ils soient assurés de mon amitié reconnaissante.

SOMMAIRE

- Introduction
- Historique
- Rappel d'hémolyse normale et pathologique
- Matériel d'étude
- Méthodes d'étude
- Résultats
 - Analyse globale
 - Observations d'anémies hémolytiques
 - Tableaux récapitulatifs
- Commentaires
 - Incidences et dépistage de l'hémolyse
 - Conséquences de l'hémolyse
 - Facteurs favorisants
 - siège de la prothèse
 - type de la prothèse
 - insuffisance aortique
 - autres facteurs favorisants
 - Pathogénie
- Conclusion
- Bibliographie

INTRODUCTION

Parmi les diverses complications pouvant survenir chez les malades porteurs de prothèses valvulaires intra-cardiaques, qu'il s'agisse d'accidents thrombo-emboliques, de maladies de la bile, de désinsertions, d'endocardites, les hémolyses représentent un groupe disparate où il faut opposer les accidents passagers contemporains de l'intervention aux phénomènes chroniques qui sont l'objet de cette étude.

A côté des accidents transfusionnels et des hémolyses parfois sévères imputables à la circulation extra-corporelle, tous les deux transitoires, de nombreux cas d'anémies hémolytiques chroniques survenant à distance de l'acte opératoire, ont été rapportés. Leur caractère stéréotypé, des études biochimiques, hématologiques et isotopiques précises ont permis de définir leur profil : il s'agit de destruction globulaire intra-vasculaire, dont l'anémie possède tous les caractères. L'origine mécanique de ces anémies ne fait plus de doute depuis de nombreuses années, ce dont témoigne l'aspect fragmenté des hématies, morphologie particulière observée dans d'autres affections s'accompagnant d'une agression globulaire, telles certaines microangiopathies.

Si les caractères de l'anémie sont bien précisés, il n'en est pas de même de sa pathogénie : le rôle de turbulences anormales

auxquelles sont soumises les hématies à travers la prothèse valvulaire est le plus couramment admis ; certains faits restent imparfaitement expliqués, tels les cas s'accompagnant de tests de Coombs positifs, ou ceux décrits plus récemment avec une séquestration splénique des hématies, comme l'attestent des comptages isotopiques externes.

Par ailleurs, à côté des anémies hémolytiques sévères, des hémolyses frustes, bien compensées ont été rapportées avec différents types de valves.

Ce travail a pour but, à partir d'une étude systématique de 138 malades porteurs de prothèses valvulaires, comparée à un groupe témoin de 41 cardiaques sans prothèse, d'essayer de préciser l'incidence de l'hémolyse qu'elle soit latente ou se révèle par une anémie sévère, d'analyser ses caractères notamment en vue de son dépistage, de déterminer les facteurs plus directement responsables des anémies sévères et les problèmes thérapeutiques qui en découlent.

HISTORIQUE

Peu de temps après le début de la chirurgie à cœur ouvert des cas d'anémies d'intensité variable ont été constatés. En 1954, Rose et Hufnagel (44) rapportent des cas d'anémies avec chutes de l'hématocrite de 3 à 16 pour cent par rapport à l'hématocrite pré-opératoire chez neuf malades ayant eu une implantation de valve de Hufnagel dans l'aorte descendante. En 1955, Sarnoff et Case (46) décrivent des faits analogues chez neuf malades après insertion de valves à bille. Mais, dans les deux cas, l'anémie reste inscpliquée et l'hémolyse n'est pas mise en évidence.

Par contre, expérimentalement, en 1956, Stehlman (52) décrit une anémie survenant chez des chiens ayant un tube de lucite implanté entre le ventricule gauche et l'aorte. L'hémolyse est rendue responsable de l'anémie ; elle s'accompagne d'une hémoglobinémie élevée, d'une hémoglobinurie, d'une hémosi dérinurie et d'un raccourcissement de la durée de vie des hématies. La nature intra-vasculaire de l'hémolyse est ainsi mise pour la première fois en évidence, mais l'auteur expliquait l'origine de la destruction des hématies par le choc direct entre la cage et la bille.

En 1961, Sayed et Dacie (47) donnent la première description d'une hémolyse chronique chez un patient de 25 ans, et développent la théorie mécaniste pour expliquer la destruction globulaire. Après réparation d'un ostium primum à l'aide d'un patch de Téflon,

une anémie hémolytique sévère est apparue : l'hémoglobine plasmatique était élevée en permanence ; il existait une hémoglobinurie et une hémocytinurie persistantes ; le taux des réticulocytes était élevé mais insuffisant pour compenser l'anémie qui restait importante ; il existait un grand nombre d'hématies fragmentées, les schizocytes, et l'étude de la durée de vie d'hématies marquées au Cr 51 montrait que des hématies normales compatibles transfusées au malade étaient rapidement détruites, ceci confirmait la nature extra-corpusculaire de l'hémolyse intravasculaire. La persistance de l'anémie au bout de six mois a conduit à une réexploration du patient : une fente mitrale résiduelle et un défaut d'endothélialisation du patch au niveau de la zone de régurgitation étaient constatés. Après oblitération de la fente mitrale, l'hémolyse disparut complètement.

Des cas semblables d'anémies hémolytiques chroniques après mise en place de patches intra-cardiaques furent rapportés par la suite : Vandenbroucke (54) décrit une hémolyse intravasculaire survenue après mise en place d'un tube de Dacron entre aorte et artère pulmonaire dans un cas de tétralogie de Fallot. Le tube se thrombosa et, dès ce moment, l'hémolyse disparut. Verdon (55) décrit deux cas d'hémolyse chronique après réparation d'ostium primum à l'aide de patches de Teflon. Sigler (50) rapporte trois cas survenus après réparation de canal atrio-ventriculaire. De nombreux auteurs ont étudié des cas semblables, surtout après réparation

A côté des premiers cas d'anémies hémolytiques chroniques due à la chirurgie cardiaque elle-même, les méthodes de circulation extra-corporelle ont permis la découverte d'une autre variété d'anémie hémolytique, individualisée par Kreel (30) en 1960, sous le nom de "Syndrome post-C.E.C.". Il s'agit d'une anémie hémolytique fébrile s'accompagnant de splénomégalie, hyperleucocytose, hématurie, protéinurie. Ce syndrome d'apparition précoce est toujours transitoire, n'excédant en règle générale pas quinze jours. Si la nature mécanique de l'hémolyse est admise, liée essentiellement aux matériaux utilisés pour les tubulures, l'anémie ne s'accompagne pas de schizocytes.

Les prothèses valvulaires aortiques sont responsables de la majorité des anémies chroniques d'origine mécanique. Les premiers cas ont été observés en 1963 par MacGoan après valves de Teflon et en 1964 par Reed et Dunn (41) après mise en place d'une valve de Starr-Edwards, où une réintervention montra que la prothèse était partiellement désinsérée. Une désinsertion partielle de valve de Hufnagel est également responsable d'anémie hémolytique sévère chez deux patients dont Gehrman et Loogen (25) rapportent les observations. La plupart des premières anémies décrites concerne des fuites aortiques par lâchage de quelques points de suture au niveau de la cage de la prothèse (19, 38, 60, 63). Rapidement, d'autres mécanismes ont pu être incriminés : Mackenzie et Almond (32) rapportent une anémie sévère où la cage de la prothèse

était parfaitement suturée à la paroi de l'aorte, mais où la bille avait diminué de calibre et avait perdu 28 pour cent de son poids, provoquant une fuite aortique notable.

A l'inverse, c'est un élargissement de la bille, recouverte de dépôts de cholestérol et de lipides qui a été constaté chez un patient porteur d'une valve de Starr-Edwards, par ailleurs étanche par Garcia (24). Par la suite, d'autres cas d'hémolyse associée à ce qu'on a appelé la "maladie de la bille" ont été décrits (7, 21, 31).

Quelques cas d'anémies hémolytiques ont été également décrits après prothèse valvulaire mitrale : prothèse de Cross-Jones dans l'observation rapportée par Walinsky (58), valvuloplastie dans un cas de Ziporovich et Paley (65) ; à chaque fois, il existait une insuffisance mitrale importante.

La responsabilité de régurgitations importantes ou de zones anormales de turbulence dans la genèse des anémies hémolytiques chroniques explique leur possibilité de survenue au cours de certaines cardiopathies non opérées. Dameshek (17) décrit une anémie hémolytique sévère chez une femme atteinte de rétrécissements mitral et aortique calcifiés. En fait, plusieurs cas d'hémolyse ont été décrits chez des patients ayant des valvulopathies diverses, mais dans toutes ces observations l'hémolyse restait modérée, le plus souvent compensée par une hyperproduction médullaire, n'entraînant pas d'anémie, et se résumant à une découverte d'examens biologiques

systematiques (11, 15, 22, 26, 28, 35, 43, 55, 60, 65). Dans la majorité des cas, il s'agit de rétrécissements aortiques calcifiés.

Il ressort de l'histoire des anémies hémolytiques des valvulaires que, dans la grande majorité des cas, les prothèses aortiques représentent la cause principale. Depuis les premières observations, les publications se sont multipliées, aussi bien avec des valves à billes, à disques, avec les matériaux successivement utilisés, et même avec des hétérogreffes (1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 19, 24, 28, 29, 31, 33, 42, 49, 53, 55, 60, 63).

Par contre, l'incidence de l'hémolyse modérée par rapport aux grandes anémies et les causes éventuelles n'ont été que peu étudiées. Le but de ce travail est, à partir d'un dépistage systématique, d'en préciser l'importance et les caractères.

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

...the ... of ...

- L'HEMOLYSE NORMALE

L'hématie adulte est une cellule vivante, constituée d'une membrane qui contient des sels minéraux, des enzymes, des substances énergétiques et surtout de l'hémoglobine.

Sur le plan cellulaire, l'équilibre hématologique est obtenu par une production de globules rouges adaptée à leur destruction régulière et permanente.

L'hématie est fabriquée par la moelle osseuse. Le taux de production médullaire est représenté par l'érythroblastose qui est égale à 20 ou 25 pour cent des éléments du myélogramme normal. Les hématies adultes sont libérées par la moelle dans le courant circulatoire. Quelques hématies jeunes, immatures, les réticulocytes passent dans le sang périphérique ; physiologiquement, leur ³taux est en moyenne de 25 000 à 100 000 par mm³, c'est-à-dire de 0,5 à 2 pour cent au maximum des globules rouges.

La durée de vie dans le sang périphérique des hématies est d'environ 120 jours, pendant lesquels un vieillissement physiologique se produit en l'absence d'une destruction inéluctable. Le vieillissement globulaire est la cause de manifestations physico-chimiques

de la membrane qui expliquerait les modifications morphologiques constatées chez les vieilles hématies, et leur vulnérabilité vis à vis des cellules du système réticulo-endothélial qui les capture. La membrane globulaire devient perméable, permet le passage de liquide extra-cellulaire dans l'hématie qui gonfle puis éclate. La durée de vie des hématies est facilement déterminée par méthode isotopique. Le chiffre obtenu correspond à la durée de vie (T 50) des cellules marquées ; il dépend de la technique et du traceur utilisé.

L'éclatement globulaire libère l'hémoglobine. Dans la moelle osseuse, l'hémoglobine se scinde en deux parties : la globine qui est une protéine dont la composition est variable, et l'hème de structure fine, composée de porphyrine et d'un atome de fer. L'hème se transforme dans la moelle en bilirubine insoluble "dite libre" qui passe dans la circulation à un taux n'exceedant pas normalement 1 mg% ; Au niveau du foie, la bilirubine libre, ou indirecte, subit une glycuco-conjugaison qui la rend soluble dans l'eau. Éliminée par la bile, elle se transforme dans l'intestin en stercobilinogène qui est en partie éliminé par les selles, en partie résorbé par la muqueuse intestinale sous forme d'urobilino.

Le fer libéré lors de la dégradation de l'hémoglobine est gardé par la moelle sous forme de ferritine puis est réutilisé pour la formation de nouvelles molécules d'hémoglobine. Une partie de fer passe dans le plasma et l'élimination fécale est très modeste, de l'ordre de 1 mg par jour. Il existe au niveau de la muqueuse intestinale un

mécanisme d'auto-régulation qui permet d'adapter l'absorption de fer aux besoins de l'organisme.

- PHÉNOMÈNE D'HYPERHÉMOLYSE

Les conséquences cliniques et biologiques des hémo-lyses sont très différentes suivant leur intensité, leurs causes organiques ou acquises, leur siège intra ou extra-vasculaire, leur rapidité d'apparition. Quoiqu'il en soit, les hyperhémo-lyses possèdent toutes certains traits communs ; les hémo-lyses intravasculaires, telles celles observées après mise en place de prothèses valvulaires, ont des caractères propres qui permettent facilement de les reconnaître.

Conséquences générales des hémo-lyses :

Suivant l'intensité de l'hémo-lyse, la production médullaire d'érythroblastes est accrue en proportion, ce qui se traduit dans le sang périphérique par une élévation du taux des réticulocytes. Lorsque le phénomène de destruction globulaire est important, la capacité médullaire est dépassée et une anémie apparaît dont rendent compte l'hématocrite et la numération globulaire abaissés.

Une hépatomégalie et une splénomégalie sont observées dans les cas où se produit une séquestration des hématies au niveau de ces organes.

Le taux de bilirubine libre, non conjuguée, est directement proportionnel à la destruction des hématies. Le stercobilinogène

fécal est toujours augmenté ; ainsi que l'urobilinurie. Par contre, la concentration sanguine en bilirubine libre n'est augmentée que lorsque les possibilités de glycuco-conjugaison du foie sont dépassées, ce qui n'est pas le cas dans les hémolyses modérées d'installation progressive.

La scission accrue de l'hème entraîne une augmentation du fer sérique. La durée de vie des hématies est raccourcie. Son étude par marquage au chrome radioactif (51) a non seulement une valeur diagnostique, mais le chiffre obtenu est d'autant plus abaissé que l'hémolyse est intense.

- L'HÉMOLYSE INTRAVASCULAIRE :

La majorité des hémolyses rencontrées en pathologie sont extravasculaires, qu'elles soient acquises ou congénitales ; la destruction globulaire a lieu dans le système réticulo-endothélial et le métabolisme de l'hémoglobine est très peu perturbé.

Par contre, dans certaines micro-angiopathies et chez les patients porteurs de prothèses valvulaires intra-cardiaques, l'hémolyse se produit à l'intérieur des vaisseaux ; les perturbations apportées au métabolisme de l'hémoglobine confère à ces anémies une physiologie particulière ;

- L'hémoglobinémie pratiquement absente du sang normal (au maximum 2 mg%) atteint des taux élevés souvent supérieurs à 100 ou 200 mg%. Elle est responsable de l'aspect laqué du sérum.

- Une conséquence immédiate de l'élévation de l'hémoglobine est la chute de l'haptoglobine sérique. Fabriquée par le foie à un rythme lent, l'haptoglobine circule dans le sang périphérique à un taux compris entre 40 et 160 mg pour 100 ml. Elle se lie à l'hémoglobine circulante pour former un complexe capté puis détruit par le système réticulo-endothélial. La capacité de fixation est rapidement dépassée ; le taux d'haptoglobine sérique est alors nul et une hémoglobinurie peut apparaître.

- L'hémoglobinurie entraîne une perte de fer importante. Les cellules tubulaires réabsorbent une certaine quantité d'hémoglobine, la dégradation de cette hémoglobine libère du fer qui est stocké dans les cellules des tubules rénaux sous forme d'hémosidérine. Une hémosidérinurie apparaît secondairement liée à la desquamation des cellules tubulaires. L'hémoglobinurie et l'hémosidérinurie expliquent les taux bas de fer sérique parfois constatés dans ce type d'hémolyse.

- Les autres conséquences de l'hémolyse intravasculaire sont la possibilité de méthémoglobinémie et la quantité importante d'enzymes circulantes, libérées par les hématies détruites, notamment de lactate-déshydrogénase.

- L'aspect morphologique des hématies est tout-à-fait caractéristique : les hématies sont fragmentées, donc plus petites, avec un contour irrégulier, déchiqueté, en cimeter de sang.

en ténacité; leur cytoplasme est porteur d'alvéoles anormales ; ces hématies déformées portent le nom de fragmentocytes ou de schizocytes. Un aspect mineur mais non pathognomonique observé dans les hémolyses modérées est une polkylocytose et une anisocytose.

- L'étude de la durée de vie des hématies permet de chiffrer l'hémolyse. Les épreuves de durée de vie croisées affirment le mécanisme de l'hémolyse ; des hématies du malade marquées au chromo radioactif injectées à un sujet témoin compatible dans les groupes A B O et rhésus ont une durée de vie normale ce qui atteste du caractère extra-corpusculaire de l'hémolyse.

MATÉRIEL D'ÉTUDE

Cette étude systématique a été effectuée sur un groupe de malades porteurs de prothèses valvulaires intra-cardiaques, comparé à un groupe témoin.

Les malades porteurs de prothèses valvulaires étaient au nombre de 138, se répartissant en 110 hommes et 28 femmes, sur une échelle d'âge allant de 13 à 70 ans. Les examens ont été effectués avec un délai post-opératoire variable, allant de 15 jours à 96 mois. 69 malades ont été étudiés avec un recul dépassant 12 mois après l'intervention.

En fonction du siège d'implantation des prothèses, les 138 malades se répartissent de la façon suivante :

- La valve aortique seule a été remplacée chez 84 malades pour :

- Insuffisance aortique dans 39 cas,
- Rétrécissement aortique dans 30 cas,
- Maladie aortique dans 15 cas,

- La valve mitrale seule a été remplacée chez 30 malades pour :

- Insuffisance mitrale dans 8 cas,
- Maladie mitrale dans 22 cas,

- La valve tricuspide a été remplacée isolément chez 2 malades pour :

- Maladie rhumatismale dans un cas,
- Maladie tricuspidienne associée à une commissurotomie mitrale dans un autre cas.

- Un double remplacement valvulaire a été effectué chez 18 malades :

- Aortique et mitral dans 13 cas dont 9 doubles prothèses et 4 prothèses aortiques associées à une prothèse mitrale,

- Mitral et tricuspide dans 5 cas dont 2 doubles prothèses et 3 prothèses mitrales associées à une prothèse tricuspide.

- Un triple remplacement valvulaire a été réalisé chez 4 malades.

En fonction du type de prothèse utilisé, la répartition est la suivante :

- Des hétérographes armées ont été mises en place chez 2 malades :

- En position aortique dans 2 cas,
- En position mitrale dans 1 cas.
- Sur les 3 valves, mitrale, aortique et tricuspide dans 1 cas.

- Les prothèses à bile et à disque ont été mises

en place chez 132 malades; En tenant compte des réinterventions où un changement de prothèse a été réalisé, les types de valves utilisées ont été :

- Sur l'orifice aortique : 95 valves de Starr dont 73 en silastène et 22 à bille en stellite n° 2300 ; 4 valves de Cutter ; 1 valve de Björk;

- Sur l'orifice mitral : 44 valves de Starr dont 37 en silastène et 7 à bille métallique ; 2 valves de Beall.

- Sur l'orifice tricuspide : 5 valves de Starr à bille de silastène ; 1 valve de Cutter ; 1 valve de Beall.

Le groupe témoin était composé d'un lot de 41 malades, dont 21 étaient porteurs d'une cardiopathie valvulaire non opérée et 17 étaient atteints d'une cardiopathie non valvulaire.

METHODES D'ETUDE

A côté de l'examen clinique habituel qui a permis de dépister un certain nombre d'anémies hémolytiques devant un ictère, une pâleur, ou un souffle témoignant d'un dysfonctionnement valvulaire, la recherche des stigmates d'hémolyse a comporté un certain nombre d'examens complémentaires systématiquement pour les examens de dépistage, occasionnellement pour les examens plus complexes à visée étiologique ou pronostique.

Tous les malades ont eu une ou plusieurs numération et formule sanguine avec dosage de l'hémoglobine et mesure de l'hématocrite.

La mesure du taux des réticulocytes circulant a été faite 98 fois, en considérant comme anormaux les chiffres supérieurs à 4,5 %.

Les hématies déformées ont été recherchées chez 66 malades ; il n'a été tenu compte dans les résultats que des hématies présentant tous les caractères de déformation propres aux schizocytes, sans retenir la simple poikilocytose ou l'anisocytose, non spécifique de l'hémolyse intravasculaire.

La bilirubine totale a été dosée 120 fois, l'indirecte 66 fois.

L'hémoglobinurie et l'hémocristaturie ont été recherchées

30 fois. Par contre, le spectre photométrique de l'hémoglobine étant voisin de celui de la bilirubine, il n'a été tenu compte du dosage de l'hémoglobine plasmatique que lorsqu'une autre méthode a pu être utilisée.

Le fer sérique a été dosé 77 fois, le fer urinaire 8 fois, le coefficient de saturation de la sidérophiline a pu être mesuré à 30 reprises.

Un dosage de l'haptoglobine plasmatique a été réalisé chez 85 malades, souvent à plusieurs reprises. La limite inférieure de chiffre normal indiquée par le laboratoire était de 40 mg pour 100 ml.

Le dosage des lactico-déshydrogénases n'a pas été effectué systématiquement au cours de cette étude, en raison du grand nombre de circonstances autres que l'hémolyse élevant leur taux chez les cardiaques, rendant peu spécifique cet examen.

Un dosage des folates dans le sérum, le sang total et les globules rouges a été fait 20 fois, de même qu'une recherche d'auto-anticorps.

L'étude de la durée de vie des hématies a été effectuée 17 fois par la méthode au chrome 51 : 14 fois en auto-transplantation, 3 fois par injection d'hématies marquées de donneurs du même groupe. A chaque fois, ont été précisés : le taux quotidien d'hémolyse de la masse globulaire ; le volume globulaire plasmatique et sanguin total ; la production médullaire d'hématies ; le siège de séquestration

RESULTATS

De l'analyse des résultats des examens biologiques se dégagent trois groupes distincts :

- Les hémolyses sévères avec anémie observées dans un petit nombre de cas, chez des malades porteurs de prothèses.
- Le groupe des malades atteints de cardiopathies opérées ou non, mais sans prothèse, où une hémolyse fruste, sans traduction clinique a parfois été constatée ; aucune anémie hémolytique n'a été observée.
- L'ensemble des 122 malades porteurs de prothèses valvulaires ou à côté de quelques cas où on a observés, une hémolyse latente a été trouvée avec une très grande fréquence.

L'étude systématique des malades porteurs de prothèses valvulaires permet de conclure que l'hémolyse est très fréquente pour ne pas dire la règle ; elle n'a en général aucune traduction clinique, se traduisant par une ou plusieurs anomalies biologiques. A ce titre, les différents examens utilisés pour dépister l'hémolyse se révèlent avoir une valeur très inégale.

Les méthodes les plus courantes sont peu sensibles, néanmoins, leur perturbation a été fréquente ; en dehors des quelques grandes hémolyses, la numération globulaire et l'hématocrite ont

des chiffres normaux ; par contre, une réticulocytose sanguine supérieure à 100 000 a été trouvée chez 44 % des malades.

L'hémoglobinurie n'a été constatée pratiquement que chez les malades porteurs d'une grande hémolyse et jamais en cas d'atteinte latente ; par contre, l'hémocidurinie a été trouvée positive dans 21 % des cas. Le fer urinaire est supérieur à 600 grammes par 24 heures dans 39 % des cas. Ces pertes de fer urinaire expliquent probablement les résultats discordants observés pour le fer sérique, tantôt bas, tantôt élevé, pour des dosages effectués à plusieurs reprises chez les mêmes malades.

Le dosage de l'haptoglobine est le plus sensible ; en effet, un taux inférieur à 0,40 mg pour 100 ml a été constaté chez 39 % des malades ; chez un malade sur deux, le taux était nul.

L'étude de la durée de vie des hématies est évidemment la plus précise. Chez les 17 malades porteurs de prothèse où la méthode a été utilisée, 14 avaient une durée de vie nettement diminuée avec pour 13 d'entre eux, une séquestration splénique ou hépatosplénique des hématies ; une hémolyse a donc été trouvée dans 82 % des cas par méthode isotopique ; mais dans cette étude, le nombre d'examenés est faible par rapport au nombre de malades ; d'autre part, la durée de vie a été le plus souvent demandée, parce que d'autres examens étaient perturbés, ce qui rend peu significatif le résultat observé sur le plan statistique.

De ces résultats globaux, se dégage un tableau qui peut être résumé

latente est fréquente. L'analyse des résultats en fonction du type de prothèse utilisée fait ressortir que l'hémolyse est pratiquement constante chez les malades porteurs de valve de Starr aortique ou mitro-aortique ; chez ces malades, la durée de vie des hématies a toujours été trouvée diminuée, et le taux d'haptoglobine plasmatique est effondré dans 92 % des cas ; la réticulose sanguine est supérieure à 100 000 chez 46 % des malades ; une hémossidérinurie a été trouvée chez 75 % des malades.

Chez les autres malades, qu'il s'agisse de valve de Starr mitrale ou tricuspidiennne, l'hémolyse est également fréquente, sans atteindre la constance observée pour les valves aortiques. Un taux d'haptoglobine effondré a été constaté dans 77 % des cas. Les hétérogreffes semblent pouvoir être responsables d'une hémolyse puisque chez trois malades sur les quatre étudiés, le chiffre d'haptoglobine plasmatique était inférieur à 0,10 mg % ; le petit nombre de malades porteurs d'une hétérogreffe explorés ne permet pas d'en tirer une notion statistique, mais permet de dire que l'hémolyse y est possible.

Dans le groupe témoin de 41 malades non porteurs de prothèses valvulaires, 24 d'entre eux ont une affection valvulaire et 17 ont une cardiopathie congénitale ou acquise non valvulaire ; chez ces 17 malades, aucune anémie n'a été constatée et aucun signe d'hémolyse n'a été trouvé ; le taux de l'haptoglobine plasma-

tique a toujours été supérieure à 0,50 mg %, dans le groupe des
 44 malades valvulaires, si aucune anémie n'a été constatée, une
 anémie latente a été observée chez quatre cas ; l'haptoglobine
 plasmatique avait un taux inférieur à 0,50 mg % chez cinq malades ;
 trois étaient atteints d'une cirrhose cardiaque ; un avait une insu-
 ffisance rénale, un avait un rétrécissement aortique ; la réticulo-
 cytine n'a été trouvée supérieure à 100 000 que chez un malade
 porteur d'une valvule aortique ; la durée de vie des érythrocytes a été
 mesurée dans deux cas ; elle était légèrement diminuée, 22 et 21
 jours (valeurs normales : 26 à 32 jours) ; En conclusion, une hémolyse
 latente est possible chez les cardiaques non opérés, mais surtout
 en cas de valvulite aortique, mais n'est pas fréquente.

Une anémie hémolytique a été constatée chez 12 malades
 porteurs de prothèses valvulaires, 11 d'entre eux font partie d'un
 groupe homogène de 136 malades opérés, soit 8 % ; 2 malades
 ont été sélectionnés pour l'intérêt de leur observation, les cas
 d'hémolyse latente concernent 12 hommes et une femme dont un
 résumé de leur histoire clinique et hématologique sera
 rapporté :

OBS. 1 : M. G., âgé de 51 ans, a souffert deux fois de
 une rétrécissement aortique d'origine rhumatismale, une commissure
 aortique est adhérente avec un rétrécissement très marqué
 en 1944, une maladie d'Osier entraîne une insuffisance cardiaque ; le
 traitement médical suffit pendant quatre ans, mais l'aggravation des
 signes de signes d'insuffisance ventriculaire gauche conduit à l'opé-

nouvelle intervention le 29 janvier 1969 avec mise en place d'une valve de starr aortique n° 53 bille métallique,

En septembre 1969, un cardiologue attire l'attention, l'auscultation découvre un souffle diastolique discret. Il n'existe, à ce moment, pas d'anémie mais des signes d'hémolyse mécanique nets ; 3 700 000 globules rouges, hématoците 34 % ; réticulose sanguine 2,8 000 ; hémoglobine 12 g ; haptoglobine 0 ; hémossidéminurie importante ; hémoglobinurie modérée ; bilirubine totale 32 mg, indirecte 24 mg ; fer sérique 146 μ gmm s ; présence de nombreux schizocytes ; test de Coombs négatif ; l'étude de la durée de vie des hématies montre une diminution franche, 12 jours (normale 25-33 jours) avec un taux d'hémolyse 4,1 % de la masse globulaire pour une production médullaire 3,3 fois la normale. En conclusion, il existe une hémolyse imparfaitement mais encore compensée. Une thérapeutique martiale est commencée, le malade n'interrompt pas son activité professionnelle.

En janvier 1970, la situation est à peu près identique avec aubiosère et souffle diastolique discret, l'hématoците s'est abaissé à 31 % avec une hémoglobine à 9,8 g, bilirubine totale 34 mg indirecte 21 ; réticulocytes 237 000 ; présence de nombreux schizocytes dans le sang ; hémossidéminurie et hémoglobinurie importantes ; haptoglobine 0 ; fer sérique 64. Des transfusions de sang remontent le chiffre de l'hématoците ; le traitement martial est continué,

En octobre 1970, une aggravation est évidente. Si le souffle diastolique ne s'est pas modifié, une dyspnée d'effort est apparue.



Il en résulte une anémie : 2 500 000 G/L avec un hémocritite = 27 %
le nombre d'hématies est ; le nombre de leucocytes : 10 000 /mm³
des hématies a diminué, le TCC du patient est de 9 jours (normale
26-30 jours).

En conclusion, l'hémorragie est aggravée, et les défenses de
des transfusions de sang sont nécessaires. On doit être vigilant
face. Une réintervention est proposée au malade qui restera en observation
continuer le traitement de base.

Obs. 2. M. N. âgé de 37 ans. Rhumatisme articulaire

aigu en 1942. En 1960, apparition d'une dyspnée d'effort modérée. 1963, majoration de la dyspnée d'effort, apparition de dyspnée paroxystique, d'hémoptysies : découverte d'une maladie mitro-aortique ; mis au traitement digitalo-diurétique qui stabilise la situation jusqu'en 1964, où un passage en arythmie complète provoque une décompensation cardiaque et nécessite une réduction de l'activité avec renforcement du traitement. A partir de 1967, plusieurs épisodes d'oedèmes pulmonaires surviennent qui conduisent à l'intervention le 5 décembre 1968 : mise en place d'une valve de Starr aortique n° 8 à bille métallique et d'une Starr mitrale n° 2 à bille métallique.

Les suites opératoires sont simples.

En janvier 1970, l'auscultation est satisfaisante, ainsi que le bilan biologique : 3 900 000 G.R., 38 % d'hématocrite ; réticulocytose sanguine 2,4 % ; fer sérique 85 gammas ; tout au plus, il existe une hémolyse latente qui atteste une haptoglobine plasmatique à 0.

En février 1971, un souffle systolique le long du bord gauche du sternum est entendu, d'intensité 3/6 sans souffle diastolique. Il existe une pâleur, une splénomégalie palpable ; pas de fièvre. Le coeur a augmenté de volume à la radio et l'électrocardiogramme montre une hypertrophie biventriculaire importante . Les examens

biologiques montrent : 2 800 000 G.R. ; hémato-
crite 31 % ; hémoglobine 11 g ; réticulocytose sanguine à 3 % ; fer sérique 35 ;
bilirubine indirecte 5 mg ; haptoglobine à 0 ; L. D. H. 90 ; taux
de folates normaux N ; durée de vie des hématies diminuée, 17
jours (normale 26-33 jours). Une hémolyse intense est donc
observée, liée à un dysfonctionnement valvulaire, sans que des
mouvements anormaux des valves puissent être mis en évidence
au radio-cinéma.

Un traitement médical est entrepris, comportant d'abord
des transfusions de sang, puis l'administration prolongée de fer.
Une stabilisation est obtenue.

Obs. 3. M. B. âgé de 58 ans. Rhumatisme articulaire
aigu en 1922. Apparition en 1962 d'une dyspnée d'effort. En 1964,
découverte d'un rétrécissement aortique calcifié. En 1968 après
une maladie d'Osler, apparition d'un souffle diastolique intense,
insuffisance cardiaque majeure, rebelle au traitement médical.
Le 7 novembre 1968, mise en place d'une valve de Starr aortique
n° 10 à bille métallique. Les suites opératoires sont simples. En
mai 1970, découverte d'un souffle diastolique modéré à l'occasion
d'une dyspnée d'effort et de l'apparition d'un angor. Les examens
biologiques montrent : 2 800 000 G.R. ; hémoglobine 9 g ; hémato-
crite 31 % ; réticulocytes 220 000 ; haptoglobine 0,10 ; bilirubine
indirecte 4 mg ; fer sérique 95 ; hémosidérinurie positive ; hémoglobi-
nurie négative. La durée de vie des hématies est diminuée

17 jours.

Un traitement médical à l'aide de transfusions et de fer corrige l'anémie et fait régresser l'angor.

En janvier 1971, la réapparition de l'angor, de l'anémie hémolytique avec une réticulocytose à 297 000, l'augmentation du souffle diastolique amène à effectuer une coronarographie qui montre une sténose de l'interventriculaire antérieure et qui visualise la fuite aortique. Une réintervention est effectuée au 27ème mois avec pontage aorto-coronarien et mise en place d'une valve de Starr aortique en silastène n° 10. Décès en post-opératoire par troubles du rythme.

Obs. n° 4. Mr P. âgé de 25 ans. Rhumatisme articulaire
aigu en 1950. En 1962, découverte d'une valvulite mitro-aortique. A partir de 1966, apparition d'une insuffisance ventriculaire gauche avec œdèmes pulmonaires, stabilisés par le traitement médical. En 1968, passage en arythmie complète, insuffisance cardiaque globale sévère conduisant à une intervention en septembre 1968 : mise en place d'une valve de Starr aortique n° 9 à bille métallique et d'une Starr mitrale à plateau n° 3.

En post-opératoire, un discret souffle diastolique est constaté ; il existe une insuffisance cardiaque gauche et une insuffisance tricuspidiennne.

En janvier 1969, un accident neurologique régressif s'accompagne d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque. Le souffle diastolique a augmenté. Le jeu des valves apparaît normal à l'amplificateur de brillance. Les examens biologiques montrent une hémolyse avec : 3 300 000 G.R. ; hémoglobine 11 g ; hématocrite 33 % ; réticulocytes 300 000 ; haptoglobine 0 ; présence de nombreux schizocytes ; bilirubine libre 14 mg ; fer sérique 73 gammas ; L D H 580 la demi -vie des hématies est raccourcie, 21 jours.

L'absence d'amélioration sous traitement médical conduit à une réintervention le 2 avril 1969. La valve aortique désinsérée sur 15 mm est remplacée par une valve de Hufnagel n° 1 ; il existe également une régurgitation mitrale et une Starr mitrale n° 3 à bille siliconée est implantée.

L'anémie hémolytique disparaît. Un contrôle biologique six mois plus tard . montre : 3 900 000 G.R. ; hématocrite 38 % ; hémoglobine 13,2 ; réticulocytes 1,5 % ; fer sérique 75 gammas ; haptoglobine 0,10. Ce dernier examen est donc le seul resté positif, témoignant d'une hémolyse infra-clinique. Le malade est décédé de troubles du rythme le 29 septembre 1970.

Obs. n° 5. Mr G. âgé de 38 ans. Il s'agit d'un homme sans antécédents rhumatismaux, qui consulte en mars 1970 pour un angor d'effort. Une insuffisance aortique est découverte ; elle s'accompagne d'une insuffisance mitrale minime. Il existe des signes d'insuffisance

cardiaque globale qui ne régressent pas malgré le traitement médical l'angor persiste. Une intervention est effectuée le 29 octobre 1970 : mise en place d'une valve de Starr aortique n° 12 à bille métallique.

Les suites opératoires sont simples. Il n'existe plus de soufflé diastolique, l'insuffisance mitrale se majore et s'accompagne d'une insuffisance ventriculaire gauche. Six mois après l'intervention, un souffle diastolique intense est constaté, l'insuffisance cardiaque est préoccupante et il existe des signes d'hémolyse : 3 400 000 G.R. ; hémoglobine 12 g ; hématocrite 35 % ; réticulocytes 102 000 ; pas de schizocytes dans le sang circulant ; haptoglobine 0 ; bilirubine libre 52 mg ; fer sérique 68 gammas ; test de Coombs négatif.

Au douzième mois, une réintervention est effectuée : la prothèse aortique partiellement désinsérée est remplacée par une Starr aortique n° 10 à bille en silastène ; une Starr mitrale n° 3 est mise en place.

Des signes d'insuffisance ventriculaire gauche persistent ; par contre, l'hémolyse disparaît.

Obs. n° 6. Mr L. âgé de 59 ans. Il s'agit d'un homme porteur d'un rétrécissement aortique calcifié découvert fortuitement en 1949. En juin 1968, apparaît un angor d'effort qui persiste malgré le traitement. En octobre 1969, il existe un angor spontané, des crises d'œdèmes pulmonaires apparaissent. Une coronarographie effectuée le 30 novembre 1969, montre des artères normales. Une intervention est effectuée le 17 décembre 1969 : mise en place d'une valve de Starr

aortique n° 11 à bille de silastène.

Le 10 janvier 1970, il n'existe pas de souffle diastolique.

Le 27 janvier 1970, un syndrome mononucléosique transitoire amène à une réhospitalisation. Un souffle diastolique intense est constaté.

Des signes d'hémolyse sont trouvés : 9 300 000 G.R. ; hémoglobine 10 ; hématocrite 31 % ; présence de schizocytes dans le sang ; réticulocytes 324 000 ; haptoglobine plasmatique 0,05 ; bilirubine libre 19 mg ; fer sérique 60 gammas ; hémoglobinurie positive ; la durée de vie des hématies est diminuée, 17 jours ; test de Coombs négatif.

Au radio-cinéma, la prothèse valvulaire a une cinétique normale.

Un traitement digitalo-diurétique associé à du fer et au repos amène une stabilisation de l'hémolyse qui persiste avec 15 mois plus tard une réticulocytose à 31 %, une haptoglobine à 0,05 mg %, une hémoglobinurie et un aspect déformé. Néanmoins, l'hémolyse est compensée et il n'apparaît pas d'anémie.

Obs. n° 7. Mr B. âgé de 42 ans. Il s'agit d'un homme porteur d'un rétrécissement aortique calcifié d'origine rhumatismale. Un angor d'effort apparaît en 1969, rebelle au traitement médical. Le 22 septembre 1970, une valve de Starr aortique n° 10 à bille de silastène est mise en place.

Après des suites opératoires immédiates difficiles marquées par une insuffisance rénale, une nécrose postérieure, un syndrome mononucléosique, l'état clinique devient satisfaisant, l'insuffisance ventriculaire gauche disparaît, ainsi que l'angor.

En décembre 1970, une anémie à 3 100 000 G R avec une hémoglobine à 10,5 g et un hématocrite à 32 % sont constatés. Il n'y a pas de souffle diastolique, la valve a une bome cinétique, mais il existe des signes d'hémolyse : haptoglobine plasmatique 0 mg % ; réticulocytes 75 000 ; fer sérique 150 ; la durée de demi-vie des hématies est diminuée, 19 jours. Un traitement médical comportant repos et protoxalate de fer fait remonter les hématies à un chiffre de 3 500 000 qui se stabilise alors que persistent les signes d'hémolyse.

Obs. n° 8. Mr P. âgé de 48 ans. Il s'agit d'une femme porteuse d'une triple valvulite mitrale, aortique et tricuspidiennne, en grande insuffisance cardiaque lorsqu'une intervention fut réalisée le 4 juin 1969 : mise en place d'une valve de Starr aortique n° 7, d'une Starr mitrale n° 1, toutes deux à bille de silastène.

Le 5 décembre 1969, un subictère et une pâleur sont constatés. Il existe toujours des signes d'insuffisance cardiaque et les examens biologiques montrent l'existence d'une anémie hémolytique. Il n'existe aucun signe de désinsertion : 3 000 000 GR ; hématocrite 31 % ; hémoglobine 10 ; réticulocytes 92 400 ; haptoglobine 0 ; bilirubine libre 10 mg ; fer sérique 100 gammas ; hémoglobinurie et hémosidérinurie sont constatées.

En dehors du repos, aucun traitement n'est donné. L'anémie se répare spontanément ; seule persiste une hémosidérinurie et une haptoglobine à 0. En mars 1970, une nouvelle poussée d'hémolyse

apparaît avec une anémie modérée et test de Coombs négatif. Cette poussée régresse à son tour, pour réapparaître deux mois plus tard.

A chaque fois, la régression se fait spontanément et il persiste des signes infra-cliniques d'hémolyse.

Obs. n° 9. Mr B. âgé de 26 ans. Rhumatisme articulaire
aigu dans l'enfance. En 1963, un rétrécissement aortique calcifié est découvert. Un angor d'effort apparaît en 1966 et s'aggrave progressivement. Le 1er janvier 1968, une valve de Starr aortique n° 8 à bille de silastène est mise en place. Les suites opératoires sont simples.

Le 1er septembre 1969, le malade est réhospitalisé car il a des urines noires et un subictère. Un souffle diastolique intense est constaté. Au radio-cinéma la valve a un mouvement de bascule anormal. Les examens biologiques confirment l'existence d'une hémolyse 3 300 000 G R ; hémoglobine 10 g ; hématocrite 33 % ; réticulocytes 132 000 ; présence de nombreux schizocytes ; bilirubine libre indirecte 20 mg ; fer sérique 260 ; hémoglobinurie et hémosidérinurie sont positives ; test de Coombs négatif.

Le 4 septembre 1969, la prothèse aortique est réinsérée et la bille en silastène changée. Les signes biologiques d'hémolyse ont disparu en post-opératoire, hormis une haptoglobine plasmatique à 0,10 mg %.

Deux mois plus tard, alors qu'il n'existe aucun souffle diastolique et une bonne cinétique de valve, l'hémolyse s'intensifie :

l'haptoglobine est à 0 ; il existe une hémossidérinurie et une hémoglobi-
nurie ; la réticulocytose est de 5 % et l'hématocrite à 34 %. Sponta-
nément, la réticulocytose diminue à 3 % et l'hématocrite remonte à
40 %.

Obs. n° 10. Mr L. âgé de 28 ans. Il s'agit d'un homme
porteur d'un rétrécissement aortique congénital calcifié. Un angor
d'effort et des manifestations d'insuffisance ventriculaire gauche
amènent à une intervention chirurgicale le 1er mars 1965 : mise en
place d'une valve de Starr aortique n° 9 à bille de Silastène.

Les suites opératoires sont marquées par l'apparition d'un
bloc auriculo-ventriculaire qui restera bien supporté. Très rapide-
ment, un discret souffle diastolique est constaté.

Le 20 avril 1965, un subictère et une anémie hémolytique
sont constatés : 2 800 000 G R ; hématocrite 30 % ; hémoglobine
9 g ; à côté d'une anizocytose et poikilocytose importantes, quelques
hématies déchiquetées sont visibles ; fer sérique 90 gammas ; réticu-
locytes 300 000 ; hémossidérinurie et hémoglobinurie positives ;
bilirubine totale 28 mg, indirecte 26 mg ; haptoglobine 0 ; hémoglo-
bine plasmatique 180 mg % ; le test de Coombs direct est positif
avec présence d'auto-anticorps chauds de type gamma globuline
A H A A C.

Un traitement comportant repos, protoxalate de fer et des
transfusions de sang amène une correction de l'anémie ; le 18 mai
1965, le chiffre des G R est de 3 400 000 avec encore une réticu-

cytose à 120 000, une hémoglobine plasmatique à 33 mg % ; le test de Coombs est négatif.

En 1966, il existe toujours un souffle diastolique modéré, pas d'anémie et une hémolyse infra-clinique.

En 1970, la situation toujours stable, le souffle diastolique ne s'est pas modifié. La tolérance clinique est bonne et les seuls stigmates d'hémolyse latente sont l'haptoglobine plasmatique effondrée et une réticulocytose sanguine à 3 % ; le test de Coombs est négatif.

Obs. n° 11. Mr K. âgé de 20 ans. Depuis l'âge de sept ans, une insuffisance aortique est connue, bien tolérée jusqu'en 1970 où une maladie d'Osler aggrave la fuite aortique. Une insuffisance ventriculaire gauche sévère avec oedème pulmonaire répété conduit à une intervention le 12 octobre 1970 ; mise en place d'une hétéro-greffe aortique armée.

Si les suites immédiates sont simples, dès janvier 1971, un souffle diastolique notable est entendu et au radio-cinéma, la prothèse valvulaire n'a pas une cinétique normale.

En mars 1971, les examens biologiques montrent une anémie hémolytique : hémotocrite 33 % ; 3 600 000 G R ; hémoglobine 10,9 ; réticulocytose sanguine 219 000 ; haptoglobine 0,25 mg % ; bilirubine totale 11 mg, indirecte 9 ; fer sérique 92 gammas ; L D H 286 ; la demi-vie des hématies marquées au Cr 51 est diminuée, 11,5 jours ; test de Coombs négatif.

Six mois plus tard, la tolérance clinique est bonne. L'hémolyse semble bien compensée mais persiste : 3 700 000 G R; hématocrite 38 % ; réticulocytes 180 000 ; haptoglobine 0,35 ; bilirubine indirecte 5 mg ; Coombs négatif. Le seul traitement est représenté par du fer sous forme de frunarate.

Obs. n° 12. Mr R. âgé de 30 ans. Maladie aortique découverte
d'examen systématique en 1966. En août 1970, apparaît une dyspnée d'effort, puis des signes nets d'insuffisance ventriculaire gauche, ainsi qu'une insuffisance mitrale. Le 21 janvier 1971, une valve de Starr aortique n° 11 à bille de silastène et une valve de Beall médium mitrales sont mises en place.

Les suites opératoires sont marquées par un ictère à bilirubine conjuguée, non hémolytique, spontanément régressif. En juin 1971, le malade est réhospitalisé car un souffle diastolique intense est apparu. Il existe un petit mouvement de bascule au radio-cinéma et une hémolyse notable : hématocrite 33 % ; 3 400 000 G R ; haptoglobine 11 g ; réticulocytose sanguine 4,2 % ; haptoglobine 0 ; bilirubine indirecte 12 mg pour une bilirubine totale à 14 mg ; fer sérique 170 gammas ; présence de schizocytes.

Le 5 juin 1971, la valve de Starr est réinsérée. Les suites opératoires sont simples et l'hémolyse régresse.

En octobre 1971, un souffle diastolique réapparaît ainsi qu'une hémolyse identique à celle du mois de juin. Il s'agit donc d'une

hémolyse itérative par échostratification partielle à deux reprises. Un changement de prothèse est proposé.

Obs. n° 13. Mr C. âgé de 54 ans. En 1954, une insuffisance aortique est découverte lors d'un examen systématique. En 1962, une dyspnée d'effort apparaît. En février 1970, la dyspnée s'accroît, apparaît à l'effort et au repos, un angor d'effort se manifeste.

Le 8 décembre 1970, une valve de Starr aortique n° 11 est implantée. La circulation est mise en place. Les suites opératoires sont simples en dehors d'un syndrome inflammatoire transitoire. L'auscultation est satisfaisante et la cinétique de la valve est bonne au radio-cinéma.

En avril 1971, un souffle diastolique intense est constaté avec un syndrome de fuite aortique important. Il n'existe pas d'anémie, mais une hémolyse infra-clinique avec haptoglobine effondrée et réticulocytose sanguine à 3 %. Le 21 avril 1971, un remplacement valvulaire est réalisé avec mise en place d'une nouvelle valve de Starr aortique n° 11. Les suites sont simples, mais il existe un discret souffle diastolique entendu quinze jours après l'intervention.

En août 1971, le malade est réhospitalisé pour des manifestations d'insuffisance ventriculaire gauche. Il existe de nouveau une fuite aortique avec un souffle diastolique intense. Une hémolyse est mise en évidence : hématecrite 33 % ; 3 400 000 G R ; hémoglobine 11 g ; réticulocytose 170 000 ; haptoglobine 0 ; bilirubine

indirecte 19,5 mg ; fer sérique 75 gammas ; présence d'hémosidérinurie sans hémoglobinurie.

Un nouveau remplacement valvulaire est effectué le 1er septembre 1971 : mise en place d'une valve de Björk 27 mm. Les suites sont simples mais . . . un nouveau souffle diastolique, une hémolyse réapparaissent qui augmentent progressivement, et une quatrième intervention doit être effectuée chez ce malade.

Matériel d'étude : siège des prothèses et cardiopathies

MALADES PORTEURS DE PROTHESES

Aortiques 34

- Insuffisances aortiques 39

- Rétrécissements aortiques 30

- Maladies aortiques 15

Mitrales 30

- Insuffisances mitrales 8

- Maladies mitrales 22

Tricuspidiennes 2

- Ebstein 1

- Maladies tricuspidiennes 1

Double valves 18

- Mitro-aortiques 12

- Mitro-tricuspidiennes 5

Triple valve 4

GRUPE TITAN 41

Cardiopathies valvulaires 24

Cardiopathies non valvulaires 17

METHODE D'ETUDE

Hématocrite	)	
	) tous les malades	
Numération globulaire	)	
Réticulocytose		98
Hémoglobininurie		30
Hémosidérinurie		30
Fer sérique		71
Fer urinaire		8
Haptoglobine		85
Bilirubine totale		120
Bilirubine directe		54
L D H		20
Folates		20
Test de Coombs		20
Durée de vie des hématies		17
Schizocytes		66

Malades	Type de prothèse ou Cardiopath.	G.R.	Auto ou allo transfusion	Durée de vie observée	Taux d'hémolyse par jour	Production médullaire	Anémie 3500000 Hx<12	Séquestration Hépatique ou splénique
G. A. (1)	St. A. Mdt.	2,5	auto	12,5	4,1 %	x 3,3	+	
N. B. (2)	St. A. Mdt. St. M. Met.	2,8	Auto	17	3 %	x 3	+	Hépatique splénique discret
E. I. (3)	St. A. Mdt.	2,9	allo	14	8 %	% modéré	+	splénique
E. A. (4)	St. A. Mdt. St. M.	3,3	auto	21			+	?
L. A. (6)	St. A. Sil	3,2	auto	17	2,5 %		+	hépatique et splénique
B. A. (7)	St. A. Sil	3,1	auto	19	2,4 %	x 2	+	splénique
K. B. (11)	Hétérogène. A.	3,6	allo	11,5	4,7 %	x 4	+	hépatique et splénique
G. A.	St. A. Bil	3,9	auto	23	1,7 %	x 1,2	--	splénique
M. A.	St. M. Sil	4,8	allo	27	1,33 %		--	

Malade	Type de prothèse ou Cardiopathie	GR	Auto ou allo transfusion	Durée de vie observée	Taux d'hémolyse par jour	Production médullaire	Anémie : Séquestration 3500000, hépatique ou Ilga 12g splénique
N. A.	St. M. Sil	5	auto	34,5	1,5 %	x 2	— splénique discrète
P. O.	Hétérogreffe M	4,3	auto	20	2 %	x 2	— hépatique splénique
T. A.	St. A. Sil	4,3	auto	33	0,83 %	N	—
D. E.	St. A. Sil	5	auto	23	2 %	x 2	— hépatique splénique
G. O.	St. A. Sil M. Sil T. Sil	3,8	auto	12,5	4,5 %	x 4	— hépatique discrète
M. A.	St. A. Sil M. Sil	4,7	auto	12,5	4,1 %	x 5	— splénique discrète
C. I.	Cutter A.	4,2	auto	33			—
D. E.	St. A. Sil.	4,4	auto	22	1,3 %	x 2,2	— splénique
D. B.	R.A. : IA + M. M.	4,2	auto	22	1,8 %	x 3	— hépatique discrète splénique
D. A.	RM commissur. + IA	4,5	auto	21	2 %	x 2,5	— hépatique discrète splénique

Fréquence de l'hémolyse
 infra-clinique chez les malades
 porteurs de prothèses valvulaires
 non anémiques : sensibilité des examens

Réticulocytose + de 100 000	44 %
Haptoglobine inf. à 0,40 mg %	39 %
Hémocidérinurie	21 %
Hémoglobinurie	0 %
Fer urinaire + de 600 gammas	39 %
Durée de vie des hématies diminuée	32 %

Hémolyse dans le groupe témoin

41 cardiopathies sans prothèses valvulaires

	Cardiopathies valvulaires : 24	Cardiopathies non valvulaires : 17
Anémie	0	0
Haptoglobine inf. à 0,40	5	0
Réticulocytose + de 100 000	1	0
Hémoglobinurie	0	0
Hémocidérinurie	0	0
Schizocytose	0	0
Durée de vie des hématies diminuée	2	0

Hémolyse en fonction du type de prothèse

	valves aortiques ou aorte - mitrales	valves de Starr mitrale, tricuspide ou mitre-tricuspi.	Hétérogreffes
	92	36	4
Durée de survie des hématis	100 %	33 %	50 %
Haptoglobine < 10 mg %	92 %	77 %	75 %
Hémosidérinurie	75 %	0	0
Réticulocytose > 100 000	46 %	26 %	50 %
Hémolyse	presque constante	fréquente	possible

Anémies hémolytiques après prothèses

Observatio.	1	2	3	4	5	6	7
Age	31	37	58	25	38	59	42
Sexe	H	H	H	H	H	H	H
Cardiopat.	RA	MA MM	RAC	IA IM	IL IM	RAC	RAC
Type de prothèse	A 2300 n° 9	A 2300 n° 8 Beall 14	A 2300 n° 10	A 2300 n° 9 Starr plateau 3	A 2300 n° 12	A sil n° 11	A sil n° 10
Désinsert. (SD)	+ C D discret	—	—	+	++	++	—
Tolérance	assez bonne	bonne	Anger ++	IC G	IVG	Bonne	Bonne
Traitement	Médical	Médical	Médical puis chirurg. 27è mois Starr A sil n° 10	Médical puis chirurg 7è mois St W n° 3	Médical puis 12è mois St A sil n° 10 St W n° 3	Médical	Médical
Evolution Durée	Stabil. 24 mois	Stabil. 27 mois	Décès post-op. athérome coronari.	Dispar. anémie DCD lanc après ins. card infa. myc	Dispar. anémie et IVG 1 an	Stabil. 15 mois	Stabil. 6 mois
G R	2,5	2,8	2,8	3,3	3,4	3,3	3,1
Hémoglobi.	9	10	9	11	12	10	10,5
Hématocrit.	27	34	31	33	35	31	32
Schizocytes	+	—	—	+	—	+	—
Réticulocyt.	205 000	150 000	220 000	300 000	102 000	324 000	75 000
Haptoglobine	0	0	1,10	0	0	0,05	0
Bilirub.lib.	24	5	4	14	52	19	5
Fer sérique	100	35	95	73	68	60	150
Ib urinaire	+					+	
Hémosidérin	+		+				
LDH (N 195)		90		580			191-153
1/2 vie GR (Cr 51)	12-13	17	14	21		17	19
Combs	0		0		0		

Anémies hémolytiques après prothèses

Observation	8	9	10	11	12	13
Age	48	26	28	20	30	54
Sexe	F	H	H	H	H	H
Cardiopathies	MA MM MT	RAC	RAC	LA	MM	LA
Type de prothèse	A sil 7 M sil 1	A sil n° 8	A sil 9	Hétérogre armée	A sil 11 Beall M mi.	A sil 11
Résinsert. (SD)	—	++	+	++	++	++
Tolérance	IC G tricusp. idit.	Bonne	Bonne	Bonne	IVG	Médiocre
Traitement	Médical	Médical	Médical puis chirurg. 200 mois Réinsert.	Médical	Médical puis réintervent. v. aortique 50 mois	2 remplace- ments val- vulaires 50 mois A sil 11 100 mois Björk
Evolution Durée	Stabil. 1 an	Amélior. 14 mois	Guérison 4 ans	Stabil. 6 mois	Réapparit. SD et hémol- yse 1 an	SD et hémol- yse réap. à 3 reprises 18 mois
G R	3	3,3	2,8	3,6	3,2	3,3
Hémoglobine	10	10	9	10,9	10	12
Hématocrite	31	33	30	33	33	32
Schizocytes	—	+	—	—	+	
Réticulocytes	92 400	132 000	124 000	219 000	125 000	156 000
Haptoglobine	0	0	0	0,25	0	0
Bilirub. libre	10	20	26	9	12	19
Urée sérique	100	260	90	92	50	75
Urobilino urinaire	+	+	+			—
Hémocidérinur.	+	+	+			+
LDH (N ₂ 195)				286		
1/2 vie GR (c51)				11,5		
Comb ^s	0	0	+		0	0

COMMENTAIRES

DEPISTAGE ET INCIDENCE DE L'HEMOLYSE.

Les résultats de cette étude rejoignent ceux de la littérature et permettent d'affirmer qu'une hémolyse est très fréquente après prothèse valvulaire. Pour la dépister, les examens biologiques utilisés sont de spécificité et de sensibilité inégales.

La numération globulaire, l'hématocrite, le taux de bilirubine indirecte ne sont perturbés qu'en cas d'anémie et restent muets en présence d'une hémolyse latente. La réticulocytose sanguine a été trouvée supérieure à 100 000 dans 44 % des cas. L'hémossidérinurie est inconstamment positive, une hémoglobinurie n'est constatée que dans les hémolyses intenses.

L'augmentation de la lactico-déshydrogénase est fréquente au cours de l'hémolyse. Elle porte sur les fractions 1 et 2. Pour Mylire, elle constitue un reflet fidèle de la durée de vie des hématies. Dans deux observations rapportées ici, le taux des LDH était normal malgré une durée de vie des hématies nettement diminuée. Par ailleurs, les circonstances où cet examen est perturbé chez le cardiaque sont trop fréquentes pour lui accorder une grande spécificité.

L'effondrement du taux d'haptoglobine plasmatique semble être le test le plus sensible pour détecter ces hémolyses. Une hapto-

globine inférieure à la normale est pratiquement constante chez tous les malades porteurs d'une prothèse aortique. Dans la moitié des cas, son taux est nul. Ce fait rejoint des données de la littérature (3, 28, 55, 59). Après valve de Starr mitrale, l'hémolyse latente est également fréquente. Une haptoglobine basse est trouvée dans environ 75 % des cas, ce qui rejoint les constatations de Walsh.

L'étude de durée de ~~la~~ ^{la} vie des hématies au chrome 51 par auto ou allo-transfusion est la méthode la plus précise. Pratiquement toujours diminuée après prothèse de Starr aortique, elle l'est moins fréquemment après valve de Starr mitrale (59, 61, 62).

Le dépistage de l'hémolyse peut être effectué par le simple comptage des réticulocytes, méthode simple mais avec un pourcentage de faux négatifs importants. La durée de vie des hématies est l'examen le plus fidèle mais long et difficilement utilisable pour un dépistage systématique. Le dosage de l'haptoglobine plasmatique est le plus sensible et semble devoir être préféré aux autres.

CONSEQUENCE DES ANEMIES APRES PROTHESE

La plupart des hémolyses observées sont latentes, sans traduction clinique et parfaitement bien supportées. L'évolution est imprévisible dans la mesure où des poussées de destruction globulaire ont pu survenir dans certaines observations, alternant avec des phases de latence. Dans la majorité des cas, les hémolyses latentes restent identiques à des examens successifs.

La survenue tardive d'une anémie hémolytique doit faire suspecter, en l'absence d'autres signes (désinsertion ou autre), une maladie de la bille (21, 31).

En cas d'anémie, la tolérance est le plus souvent difficile à estimer, en raison des facteurs aggravants associés, tels que fuite aortique, insuffisance ventriculaire gauche. Dans certaines observations, l'anémie était manifestement responsable de dyspnée, d'angor qui ont disparu après correction de l'anémie. Le caractère persistant de l'anémie malgré le traitement médical a entraîné une ou plusieurs réinterventions chez six malades.

FACTEURS FAVORISANT LES HÉMOLYSES SEVERES

- Le siège de la prothèse

L'hémolyse latente peut s'observer quelque soit le siège d'implantation de la prothèse. Par contre, les anémies hémolytiques surviennent avec prédilection après valve aortique. Il s'agit d'une notion classique, confirmée ici : les treize observations d'anémies rapportées concernent des malades ayant tous une valve aortique. Aucune anémie n'a été constatée après prothèse mitrale ou tricuspидienne. Quelques cas sont cependant signalés dans la littérature (42, 58, 59, 65).

- Le type de la prothèse aortique

L'incidence des anémies hémolytiques avec des prothèses à bille de silastène varie suivant les statistiques de 0 à 10 % (1, 3,

14, 40). Elle est difficile à apprécier en raison des facteurs associés ; dans l'étude rapportée, elle l'est de 8 %. Les prothèses de Starr 2300, à bille métallique sont ici trois fois plus fréquentes qu'avec les billes de silastène, confirmant une étude précédente (2). Les homogreffes (5) et les hétérogreffes exposent peu aux anémies hémolytiques ; dans le cas rapporté ici, l'hétérogreffe est aortique et entraîne une hémolyse importante (obs. 11).

L'insuffisance aortique après prothèse

L'apparition d'une anémie hémolytique a pendant été longtemps été considérée comme l'apanage des prothèses partiellement désinsérées (6). En fait, la fuite aortique est une cause fréquente (8, 14) mais non la seule. Dans huit observations d'anémies rapportées ici, une désinsertion a été la cause de l'hémolyse sévère ; dans l'observation n° 13, l'exemple est frappant de la reproduction de l'anémie hémolytique après des désinsertions itératives malgré des remplacements de prothèse. La preuve de la responsabilité de la désinsertion dans la création de l'hémolyse est apportée par la disparition de l'anémie lorsque la prothèse est rendue continue (obs. n° 9), et par la fréquence élevée des fuites aortiques chez les malades ayant une anémie ; une estimation globale, tenant compte de cette étude et des observations déjà publiées (16, 24, 25, 31, 33, 35, 40, 41, 42, 48, 51, 61) permet de donner 75 % comme chiffre de fréquence des insuffisances aortiques chez les malades anémiques après valve de Starr à bille de silastène.

La maladie de la bille en silastène

Difficile à affirmer en raison des autres facteurs associés, la responsabilité d'une maladie de la bille n'a pu être mise en évidence dans les observations rapportées ici ; certaines observations publiées montrant que des anémies tardives peuvent survenir par ce mécanisme, alors qu'il n'existe aucun signe de désinsertion de la prothèse (21, 24, 31, 36).

Autres facteurs favorisants

L'existence de tests de Coombs positifs dans certaines anémies hémolytiques après prothèse, a fait émettre l'hypothèse de la possibilité d'un mécanisme auto-immun. Pour Pirofsky (39, 40), le traumatisme imposé aux hématies serait responsable de leur fragilisation avec altération de leur membrane et donc des antigènes portés par celle-ci ; ces antigènes altérés provoqueraient la formation d'auto-anticorps. Dans la majorité des cas de la littérature, les tests de Coombs étaient négatifs ; dans l'observation n° 10, rapportée ici, un tel mécanisme a été évoqué, car un test de Coombs positif avec présence d'auto-anticorps était contemporain de l'anémie hémolytique et a disparu avec lui.

Une carence en acide folique a été observée par Walsh (59) dans quelques cas. Tous les dosages foliques effectués dans l'étude rapportée ici ont été normaux.

La taille de la prothèse

Le calibre de la prothèse semble jouer un rôle dans la genèse des anémies. Les valves de Starr de petite taille sont plus fréquemment rencontrées au cours des anémies ; l'observation n° 9 rapportée ici, en est une illustration : une valve aortique de petit calibre, Starr n° 8, était partiellement désinsérée et responsable d'une hémolyse sévère; Après réinsertion et changement de la bille qui n'était pas altérée, L'hémolyse disparut, puis après plusieurs mois, alors que la valve était parfaitement continente, une hémolyse importante réapparut ; la seule cause apparente était le petit calibre de la prothèse.

PATHOGENIE

La nature traumatique de l'hémolyse est admise par tous les auteurs ; l'apparition d'une anémie est conditionnée par l'importance de l'hémolyse. Lorsque l'hémolyse est modérée, la production médullaire accrue est suffisante pour compenser la destruction globulaire. Quand l'hémolyse est importante, les moyens de compensation médullaire sont dépassés et une anémie apparaît ; néanmoins, les moyens de production sont très variables d'un malade à l'autre (voir tableau), sans que la raison en soit connue.

La responsabilité des matériaux utilisés et la nature

directe ou indirecte du traumatisme globulaire sont discutés :

- Le rôle des courants turbulents, créant un traumatisme indirect, est le plus probable en raison ~~même~~ des facteurs favorisant les anémies : il s'agit toujours du passage rapide de sang sous forte pression à travers l'orifice aortique qui est soit diminué de calibre en cas de prothèse de petite taille, soit incontinent en raison d'une désinsertion. Le fait que l'orifice aortique seul est en pratique atteint lors des hémolyses sévères peut être expliqué par le fort gradient de pression qui existe pour cet anneau, contrairement aux autres orifices. Il faut simplement noter que :

- Les hémolyses latentes ou décompensées sont rares chez les malades porteurs d'une valvulopathie non opérée.

- Des hémolyses sévères peuvent s'observer sur des valves de Starr aortiques de grande taille.

- Le rôle du traumatisme direct peut tout être également évoqué pour expliquer certaines anémies. C'est ce mécanisme qui semble bien être en jeu dans les prothèses à bille métallique n° 2300, où l'hémolyse est plus fréquente.

L'existence d'une séquestration splénique modérée ne remet pas en cause la nature intra-vasculaire de l'hémolyse après prothèse. Comme le propose Viala (57), il est possible que la séquestration ne porte que sur les hématies fragilisées et déjà fragmentées.

CONCLUSION

De l'étude systématique de 133 malades porteurs de prothèses valvulaires intra-cardiaques se dégagent un certain nombre de notions qui rejoignent en grande partie les résultats d'études similaires.

L'hémolyse chronique d'origine mécanique est constante après valve de Starr aortique, fréquente après prothèse mitrale, possible après hétérogreffe ; mais son importance est très variable.

L'hémolyse est parfois sévère et entraîne une anémie importante, avec présence dans le sang d'hématies déformées, les schizocytes.

13 cas sont rapportés qui ont posé des problèmes thérapeutiques souvent difficiles. Dans la majorité des cas, l'hémolyse est latente, parfaitement compensée par une régénération médullaire accrue et son dépistage doit faire appel à des tests sensibles. Les deux meilleurs examens sont le dosage de l'haptoglobine dont le taux est effondré et le raccourcissement de la durée de la vie des hématies apprécié par méthode isotopique ; néanmoins, en pratique courante de dépistage, l'augmentation du taux des réticulocytes sanguins est le test le plus simple et suffisamment sensible.

L'évolution spontanée à long terme est difficile à juger en raison des facteurs souvent associés, notamment en cas de désinsertion partielle de valve.

Certaines anémies sont parfois précédées par une phase d'hémolyse latente, plus ou moins longue, qui justifie la surveillance hématologique régulière des hémolyses dépiâtées.

Dans la majorité des cas d'hémolyses latentes, rien ne laisse supposer qu'elles se décompenseront un jour. En cas d'anémies sévères, l'évolution est là aussi variable. Parfois, une amélioration survient pouvant aller jusqu'à la régression complète. Le plus souvent l'anémie reste chronique et nécessite un traitement médical continu ou une réintervention en fonction de la cause apparente de l'hémolyse.

La pathogénie de l'hémolyse n'est qu'imparfaitement élucidée. Le mécanisme traumatique est actuellement admis et ne semble pas dû aux matériaux employés mais au siège et à la morphologie de la prothèse.

De nombreux arguments cliniques et expérimentaux tendent à prouver qu'il s'agit de traumatismes indirects par des courants turbulents, ce qui rend compte des hémolyses constatées au cours de cardiopathies sans prothèses valvulaires, notamment après réparation d'ostium primum ou de valvulopathies aortiques non opérées.

Cela rend compte également de la plus grande fréquence des anémies hémolytiques pour les prothèses aortiques que pour les autres. Les valves de Starr sont le plus souvent en cause. La grande proportion d'anémies après valves de petites tailles est indiscutable ; la désinsertion partielle de la valve avec insuffisance aortique est un facteur classique et responsable d'anémies souvent sévères.

Le caractère de la bile mérite d'être souligné : la proportion d'anémies est nettement plus importante après prothèse de Starr 2300 (billes métalliques) qu'après prothèses à billes de silastène,

D'autres facteurs pathologiques ont été notés mais sont d'interprétation discutée. Le rôle de la maladie de la bile a été souligné mais est difficile à affirmer en raison d'autres phénomènes associés, désinsertion ou petit calibre de la prothèse. Des tests de Coombs positifs peuvent faire discuter un mécanisme autoimmun par modification de la membrane globulaire et de ses antigènes, avec formation d'anticorps. L'existence d'une séquestration splénique parfois constatée ne remet pas en cause le caractère intravasculaire de l'hémolyse ; il semblerait qu'il s'agisse d'une captation secondaire des hématies fragilisées et fragmentées.

Le traitement dépend de l'intensité de l'hémolyse et des facteurs associés.

Les hémolyses latentes ne réclament qu'une surveillance hématologique régulière. La plupart des anémies relèvent d'un traitement médical qui comporte essentiellement :

- le repos, dont le rôle semble assez net ; les pertes urinaires de fer, accrues lors des efforts témoignent d'une augmentation de l'hémolyse.

- la thérapeutique martiale est applicable à tous les cas où les dosages de fer sérique et urinaire font apparaître un déficit important.

- les transfusions de sang sont souvent nécessaires pour corriger la déglobulisation ; le sang frais semble préférable, afin d'apporter des hématies moins fragiles.

Dans certains cas, d'emblée ou plus souvent après échec d'un traitement médical, une réintervention est nécessaire pour réinsérer une valve, soit pour changer la balle, soit pour changer la prothèse valvulaire. Les résultats ne sont d'ailleurs pas tous bons : l'anémie hémolytique peut réapparaître parfois en cas de nouvelle désinsertion, ou même en son absence, notamment en cas de prothèse de petites tailles laissées en place.

Il est évident que les quelques cas d'anémies hémolytiques rapportés ne remettent pas en cause la chirurgie valvulaire, dont les bénéfices sont inestimables. Néanmoins, une certaine prévention est rendue possible par la connaissance des facteurs favorisant nettement l'hémolyse. C'est ainsi que pour la chirurgie de l'orifice aortique, il semble préférable d'utiliser des prothèses à billes non métalliques. De même, en cas d'impossibilité de mettre en place une valve de taille suffisante, le choix devrait se porter sur un autre type de prothèse que les valves de Starr.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - Acar, J., Fouchard, M., Hodara, M., Joly, F., et Carlotti, J. :
Résultats éloignés de la chirurgie de l'orifice aortique par prothèse de Starr ou transplantation valvulaire, Vème Congrès Européen de Cardiologie, Athènes 1968, vol J, Symposium, p. 9.
- 2 - Acar, J., Rocache, M., Aris, R., Jahn, M., et Pouget, P. :
Prothèse de Starr aortique habillée à bille métallique n° 2300.
Coeur, 1:553, 1970.
- 3 - Andersen, M. N., Gabrielli, E., and Zizzi, J. A. : Chronic hemolysis in patients with ball valve prostheses. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 50:501, 1965.
- 4 - Bared, R. J., Lipson, I. H., Labrosse, C. J., Wigle, E. D., Bigelow, W. G., Heimbecker, R. O., and Mey, J. A. : An evaluation of the late results of aortic valve repair. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 49:562, 1965.
- 5 - Barratt-Boyer, B. G., Roche, A. H. G., Branett, P. W. T., Smith, J. C., and Lowe, J. E. : Aortic homograft replacement. Circulation 40:763, 1969.
- 6 - Bensaid, J., Penher, Ph., Grand, A., Coblence, B., Maurice, P., et Lenègre, J. : Résultats éloignés du traitement chirurgical de l'insuffisance aortique pure par prothèse de Starr-Edwards. Arch.

- 7 - Binet, J. P., Bouhey, J., Conso, J. F., Penfher, P., Louis, P.,
Duzer, A., et David, P. : Anémie hémolytique par maladie isolée
de la bيلة (valve de Starr aortique). Soc. Fr. de Cardiologie,
18 janvier 1970.
- 8 - Bilski-Pasquier, G., Piguet, H., Charon, P., Dubost, C., et
Bousser, J. : Les anémies hémolytiques après pose de valve de
Starr. Proc. 16ème Congr. Europ. Soc. Hémat. Strasbourg 1965,
part. II, 364.
- 9 - Brain, M. C., Dacie, J. V., and Hourihane, D. O'B. : Microan-
giopathic haemolytic anaemia : the possible role of vascular lesions
in pathogenesis. Brit. J. Haemat. 8:358, 1962.
- 10 - Brodeur, M. T. H., Sutherland, D. W., Koler, R. D., Kinsey,
J. A., and Griswold, H. E. : Red cell survival in patients with
aortic valvular disease and ball valve prostheses. Circulation,
Suppl. 3:55, 1964.
- 11 - Brodeur, M. T. H., Sutherland, D. W., Koler, R. D., and
Griswold, H. E. : Hemolytic anemia and valvular heart disease.
New Eng. J. Med. 272:104, 1965.
- 12 - Brodeur, M. T. H., Sutherland, D. W., Koler, R. D., Starr, A.,
Kimsey, J. A., and Griswold, H. E. : Red blood cell-survival in
patients with aortic valvular disease and ball valve prostheses.
Circulation, 32:570, 1965.

- 13 - Bull, B. S., Rubenberg, M. L., Dacie, J. V., and Brain, M. C. :
Microangiopathic haemolytic anaemia : Mechanism of red cell frag-
mentation : in vitro studies. *Brit. J. Haemat.* 14:643, 1968.
- 14 - Charon, P., Bilsky-Pasquier, G., et Dubost, Ch. : Anémie hémolytique après remplacement de l'appareil valvulaire aortique par prothèse à bille type Starr-Edwards. *Ann. Chir. Thor.* 1:7, 1966.
- 15 - Cullhed, I. : Serum haptoglobin in cases with Starr-Edwards bulb-valve prostheses. *Acta Med. Scand.* 181:321, 1967.
- 16 - Dacie, J. V. : The Haemolytic Anaemias : Congenital and Acquired Part, 3 : Secondary or Symptomatic Haemolytic Anaemias. 2nd ed, London, Churchill, 1967, p. 961.
- 17 - Dameshek, W., and others : Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 52-1964. *New Eng. J. Med.* 271:895, 1964.
- 18 - Davidson, R. J. L. : Exertional haemoglobinuria : a report on three cases with studies on the hemolytic mechanism. *J. Clin. Path.* 17:536, 1964.
- 19 - DeGosare, W., Rath, C., and Hufnagel, C. : Hemolytic anemia of mechanical origin with aortic-valve prosthesis. *New Eng. J. Med.* 272:1045, 1965.
- 20 - Dennis, E. W., Johnson, R. C., Kihard, G. A., Jr., McCall, B. J., Pitzero, S., and DeBakey, M. E. : The pattern of red blood cell survival after prosthetic ball valve replacement. *Cardiov. Res. Gen. Bull.* 3:62, 1961.

- 21 - Faure, R. : Contribution à l'étude des anémies hémolytiques et de la maladie de la balle des valves de Starr-Edwards aortiques, Thèse, Dijon 1970.
- 22 - Forshaw, J., and Harwood, L. : Red blood cell abnormalities in cardiac valvular disease, J. Clin. Path., 20:848, 1967.
- 23 - Furuhjelm, U., Landtman, B., Launiala, K., Nevalinna, H. R., Suolamaa, M., and Tuutari, L. : Hemolytisk anemi efter tillstötning av ostium-primum defekt, Nord Med, 72:1446, 1964.
- 24 - Garcia, M. C., Clayrisse, A. M., Alexander, C. S., Sako, Y., and Swain, W. R. : Hemolytic anemia due to progressive enlargement of silastic ball component of aortic prosthesis, Circulation 38:505, 1968.
- 25 - Gehrmann, G., and Loogen, H. : Mechanical haemolytic anaemia after aortic valve replacement, Germ. Med. Monthly, 9:441, 1964.
- 26 - Grosse-Brockhoff, F., and Gehrmann, G. : Mechanical hemolysis in patients with valvular heart disease and valve prosthesis, Amer. Heart, J., 74:137, 1967.
- 27 - Hjeltn, M., Högman, C. F., Finsson, M., and Malers, E. : Transient autoantibody formation in a case of open heart surgery with no signs of increased red-cell destruction, Vox Sang., 9:505, 1964.
- 28 - Jorgensen, C. R., Zimmerman, T. S., and Wang, Y. : Serum lactate dehydrogenase elevation in ambulatory cardiac patients,

- Evidence for chronic hemolysis, *Circulation* 35:78, 1967.
- 29 - Kloster, F. E., Bristow, J. D., and multiple valve replacement.
Prog. Cardio. Dis. 7:504, 1965.
- 30 - Kneel, I., Zaroff, L. I., Cantor, J. W., Krasna, J., and
Baranosky, I. D. : Syndrome following total body perfusion, *Surg.
Gynec. Obstet.* 111:317, 1960.
- 31 - Louis, P., Bouhey, J., Duzer, A., Garcher, C., Faure, D.,
Carli, M. P., et Chalon, B. : L'anémie hémolytique des valves
de Starr aortiques, *Rev. Med. Dijon*, 5:409, 1970.
- 32 - Mackenzie, J. W., and Almond, C. H. : Expulsion of ball from
aortic valve prosthesis, *Ann. Thorac. Surg.* 2:435, 1966.
- 33 - Marsh, G. W. : Mechanical haemolytic anaemia after mitral-
valve replacement, *Brit. Med. J.* 2:31, 1966.
- 34 - Marsh, G. W. : Abnormal construction, distortion and fragmenta-
tion in human red cells, M.D. Thesis, London University, 1966.
- 35 - Miller, S. D., Mengel, C. F., Kremer, W. B., Gutterman, J.
and Senningen, R. : Intravascular hemolysis in a patient with valvular
heart disease, *Ann. Intern. Med.* 65:210, 1966.
- 36 - Neill, C. A. : Postoperative hemolytic anemia in endocardial
cushion defects, *Circulation* 30:301, 1964.

- 37 - Nevaril, C. G., Tush, B. C., Alfrey, C. P., and Hellums, J.D.
Erythrocyte damage and destruction induced by shearing stress.
J. Lab. Clin. Med. 71:734, 1963.
- 38 - Tate, L. D., and Goodman, J. R. : Ringed sideroblasts and
increased iron in cases of mechanical hemolytic anemia
Significance of these findings and the question of the etiology of
hemolysis. Ann. Intern. Med. 64:635, 1966.
- 39 - Phofsky, B. : Aortic valve surgery and autoimmune hemolytic
anemia. Amer. Heart. J. 70:426, 1965.
- 40 - Phofsky, B., Sutherland, D. W., Starr, A., and Griswold, H.E.
Hemolytic anemia complicating aortic-valve surgery : an auto-
immune syndrome. New Eng. J. Med. 272:235, 1965.
- 41 - Reed, W. A., and Dunn, M. : Fatal hemolysis following ball-
valve replacement of the aortic valve. J. Thorac. Cardio. Surg.
43:436, 1964.
- 42 - Reynolds, R. D., Coltmann, C. A., and Miller, B. M. : Iron
treatment in sideropenic intravascular hemolysis due to insufficiency
of Starr-Edwards valve prostheses. Ann. Intern. Med. 64:17, 1966.
- 43 - Roberts, W.C. : Renal haemosiderosis (Blue Kidney) in connection
with valvular heart disease. Amer. J. Path. 48:407, 1946.
- 44 - Rose, J. C., Hufnagel, C.A., Eries, E. D., Harvey, W. P. and
Pattano, E. A. : The hemodynamic alterations produced by a

- plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency. *J. Clin. Invest.* 33:891, 1954.
- 45 - Sanyal, S. K., Polesky, H. F., Hume, M., and Browne, M. J. : Spontaneous partial remission of postoperative hemolytic anemia in a case with ostium primum defect, *Circulation* 30:803, 1964.
- 46 - Sarnoff, S. J., and Case, R. B. : Physiologic considerations relating to the Hufnagel operation with special reference to postoperative anemia. In : Lam C. R. (Ed.) : Henry Ford Hospital International Symposium on Cardiovascular Surgery, Philadelphia, W. B. Saunders, 1955, p. 328.
- 47 - Sayed, H. M., Dacie, J. V., Handley, D. A., Lewis, S. M., and Cleland W. P. : Haemolytic anaemia of mechanical origin after open heart surgery, *Thorax* 16:356, 1961.
- 48 - Sears, D. A. : Effects of implants on the blood. In : Plastics in surgical implants, Special Technical Publication No. 386, American Society for Testing and Materials, Phila. 1965.
- 49 - Sears, D. A., and Crosby, W. H. : Intravascular hemolysis due to intracardiac prosthetic devices. Diurnal variations related to activity, *Amer. J. Med.* 39:641, 1965.
- 50 - Sigler, A. T., Forman, E. N., Zink, W. H., and Neill, C. A. : Severe intravascular hemolysis following surgical repair of endocardial cushion defects. *Amer. J. Med.* 35:467, 1963.

- 51 - Greenman, T. D., and Baker, H. J. : Hemolytic anemia following the insertion of a ball valve prosthesis into the cardiovascular system. *Circulation* 30:583, 1964.
- 52 - Johnson, P. Jr., Sarnoff, R. B., Goss, F. L., and Lister, A. E. : Hemolytic syndrome following the insertion of a ball valve prosthesis into the cardiovascular system. *Circulation* 13:406, 1956.
- 53 - Serdoff, M., Favre, G., Estey, A., Torvalds, G., et Virsikson C. : Anémie hémolytique avec fragmentation globulaire observée en place d'une valve de Starr (à propos de 2 cas). *Ann. Med. Nancy*, VI:337, 1957.
- 54 - Vanderbroucke, J. , Joosen, J. W., and Verwijnen, R. : Intravascular haemolysis. *Brit. Med. J.* 1:666, 1962.
- 55 - Veneziale, C. M., McCuehla, W. H., Hermans, P. L., and Blauin, H. T. : Hypo-haptoglobulinemia and valvular heart disease: Association with hemolysis after insertion of valvular prostheses and in cases in which operation had not been performed. *Lancet*, 61-653, 1966.
- 56 - Vernon, R. L., Jr., Forrester, R. E., and Crosby, W. H. : Hemolytic anemia after open-heart repair of aortic aortic disease. *New Eng. J. Med.* 269:444, 1963.

- 57 - Viala J., J., Dechawanne, M., Barbier, Y., Michaud, P; et
Meyrol, L. : Lérythrocinétique dans les hémolyses par protubé-
récie valvulaire chronique (à propos de 4 observations). Presse Méd,
78:2421, 1970.
- 58 - Walinsky, P., Spitzer, S., Brodsky, I., Kasparian, H., et
Mason, D. : Hemolytic anemia with a Cross-Jones prosthesis.
Amer J. Med. Sci. 254:831 . 1967.
- 59 - Walsh, J. R., Brodeur, M. T. H., Ritzmann, L. W.,
Sutherland, D. W., and Starr, A. : Urinary iron excretion in
patients with prosthetic heart valves :J.A.M.A., 198:91, 1966.
- 60 - Westring, D. W. : Aortic valve disease and hemolytic anemia.
Ann. Intern. Med. 65:203, 1966.
- 61 - Yacoub, M. H., and Keeling, D. H. : Chronic haemolysis
following insertion of ball valve prostheses, Brit. Heart J,
30:676, 1968.
- 62 - Yacoub, M. H., Roger , K., and Taylor, P. C. : Red cell
survival in patients with aortic valve disease. Thorax 20:367,
1965.
- 63 - Yeh, T. J., Ellisen, R. G., and Wright, C. S. : Hemolytic
anemia due to ruptured prosthetic aortic cusp, J. Thorax,
Cardiov. Surg. 49:693, 1965.

64 - Yenke, N. R., Hartmann, J. R., and Stamm, S. J. : Hemolytic anemia following open heart repair of congenital defects, Northwest Med. 64:493, 1965.

65 - Ziporovich, S., and Paley, H. W. : Severe mechanical hemolytic anemia due to valvular heart disease without prosthesis, Ann. Intern. Med. 65:342, 1966.

